

PCT/EP03/13408

EPO - DG1

Mod. C.E. - 1-4-7

24 FEB 2004

PCT/EP2003/013908

112

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 08 MAR 2004

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale.**

N. MI2002 A 002606

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accleso processo verbale di deposito.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

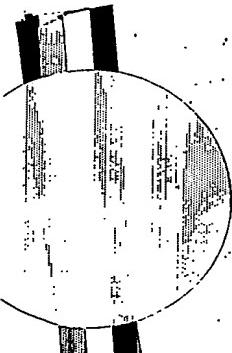


Roma, il

29 DIC 2003

per IL DIRIGENTE

Paola Mancuso
Dr.ssa Paola Giuliano



FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 02

DOMANDA N. MI2002A 002606

AGGIUNTA MODULO A

REG. A

A. RICKIE DENTÉ (I)

<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		N.G.
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Résidenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		
<input type="checkbox"/> Denominazione	[Large rectangular box for address]		codice [Large rectangular box for code]
<input type="checkbox"/> Residenza	[Large rectangular box for address]		

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

05 | FORTUNATO Giuseppe

cognome nome

06 DA COL Marco

F. PRIORITÀ

Iruzione o organizzazione

tipi di principi

numero di domanda

data di deposito

allegated
S/R

SCIOLIMENTO RISERVE

SCIUGLIMENTO RISERVE

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (W)

Diego Bautista

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE E BREVETTI

600OPTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

MI2002A 002606

REG. A

DATA DI DEPOSITO

09/12/2002

DATA DI RILASCIO

11/11/2002

D. TITOLO

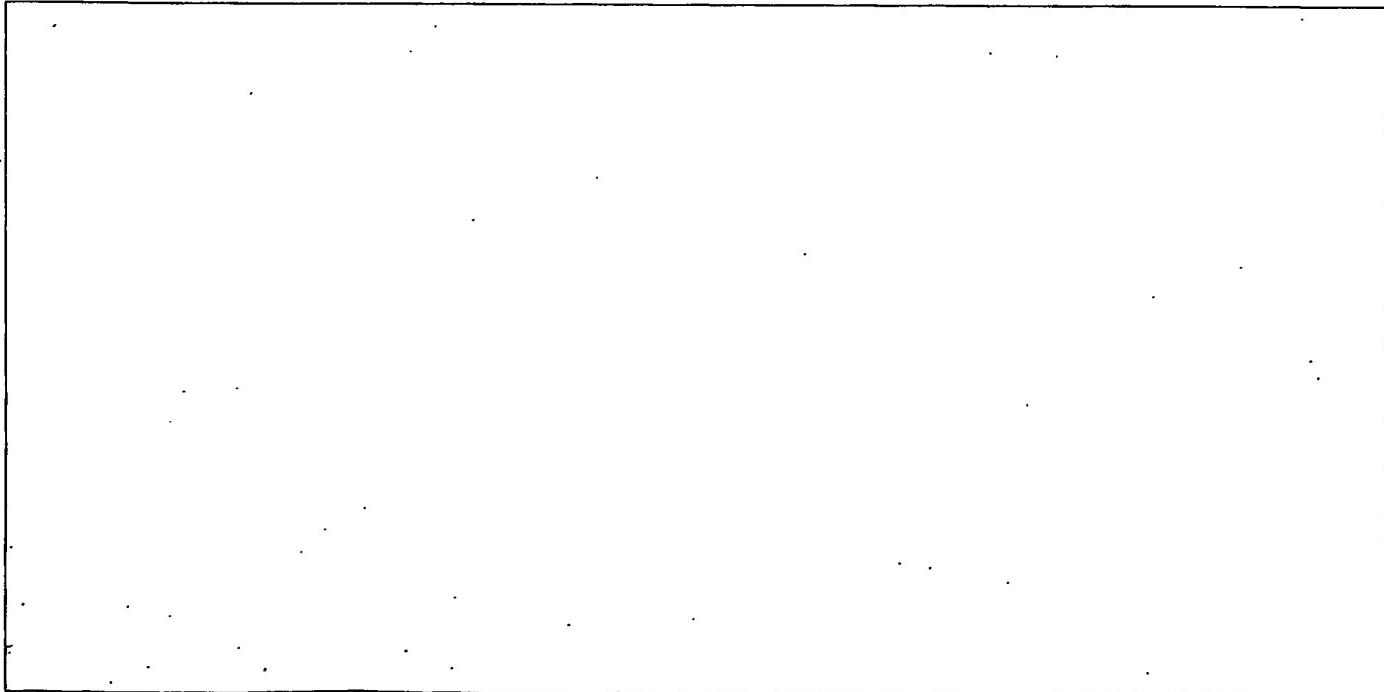
Processo di sintesi di steroidi polialogenati

L. RIASSUNTO

Processo di sintesi di steroidi polialogenati, in particolare di corticosteroidi fluoro derivati androstanici mediante la formazione di nuovi intermedi S-idrossi alchil o aralchil-17-carbotioati androstanici.



M. DISEGNO



3600PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

Descrizione dell'Invenzione Industriale dal titolo:

"Processo di sintesi di steroidi polialogenati"

a nome: FARMABIOS S.p.A.

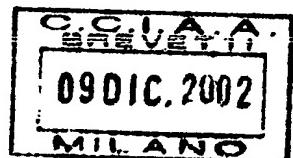
con sede in : GROPELLO CAIROLI (PV)

Inventori designati: CAINELLI Gianfranco, UMANI-RONCHI Achille,
SANDRI Sergio, CONTENTO Michele,
FORTUNATO Giuseppe, DA COL Marco

MI 2002 A 002606

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un processo di sintesi di steroidi polialogenati, in particolare corticosteroidi fluoro derivati androstanici, ed ancor più in particolare fluticasone propionato (S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato) e suoi intermedi di sintesi, mediante la formazione di nuovi intermedi S-idrossialchil o aralchil-17-carbotioati androstanici di formula generale (III) sotto riportata, detti steroidi utili per la preparazione di formulazioni farmaceutiche ad azione anti-infiammatoria.



TECNICA ANTERIORE

Sono ben noti nell'arte processi di sintesi di steroidi polialogenati, più in particolare processi di preparazione di fluoro derivati androstanici, che portino prevalentemente alla formazione degli isomeri 6 α -fluoro sostituiti, ma tutti caratterizzati da notevoli difficoltà quali complesse operazioni di purificazione (vedi brevetto statunitense US 2,961,441), l'uso di reagenti particolarmente pericolosi (vedi brevetto statunitense US 3,980,778 e US

[Handwritten signature]

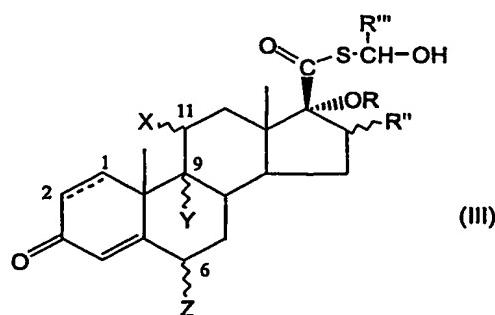
4,619,921), processi con reazioni a bassa resa di scarsa applicabilità industriale (vedi brevetto statunitense US 4,335,121).

Era dunque sentita l'esigenza di realizzare nuove vie di sintesi di steroidi poliallogenati, in particolare corticosteroidi fluoro derivati androstanici, mediante reazioni caratterizzate da elevate rese, intermedi di elevato grado di purezza, l'uso di reagenti facilmente reperibili in commercio, facilmente attuabili e che portassero ad una resa complessiva, a fronte del numero di fasi intermedie realizzate, industrialmente accettabili.

SOMMARIO

E' stato ora scoperto nell'ambito dello sviluppo di un nuovo processo di sintesi di steroidi poliallogenati, una nuova classe di intermedi di sintesi S-idrossi alchil o aralchil-17-carbotioati androstanici di formula generale (III), quale intermedi per la produzione di farmaci attivi, detti steroidi in particolare utili per la preparazione di formulazioni farmaceutiche ad azione anti-infiammatoria.

La Richiedente ha sorprendentemente trovato una nuova famiglia di intermedi di sintesi per la produzione di farmaci attivi, di formula generale (III):



dove:

R è H oppure COR' ed R' è scelto dal gruppo consistente di: un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

R'', in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, è scelto dal gruppo consistente di: H, un gruppo alchile da 1 a 5 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

o OR e R'' insieme formano 16 α , 17 α -isopropilidendifossi o gruppi 16 α , 17 α -alchilidendifossi superiori, preferibilmente da 4 a 6 atomi di carbonio;

R'' è scelto dal gruppo consistente di: H, un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, un gruppo fenile o fenile sostituito, un gruppo aralchile o aralchile sostituito;

X, Y e Z, in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, uguali o diversi tra loro, sono scelti dal gruppo consistente di: H, OH, Cl, F, un gruppo carbonile, oppure X e Y, presi insieme, sono un gruppo epossido o formano un doppio legame tra le posizioni 9 e 11;

e dove tra le posizioni 1 e 2 può essere presente un doppio legame.

DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: schema di sintesi del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -eossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6).

Figura 2: schema di sintesi del S-fluorometil 9 β ,11 β -eossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (12).

Figura 3: schema di sintesi del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18).

Figura 4: schema di sintesi del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18).



Figura 5: schema di sintesi del S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene- 17β -carbotioato (22).

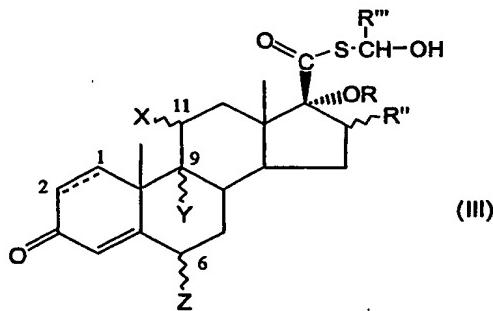
Figura 6: schema di sintesi del S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (28).

Figura 7: schema di sintesi del S-fluorometil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (34).

Figura 8: schema di sintesi del S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (18).

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Costituisce pertanto un oggetto della presente invenzione composti di formula generale (III):



dove:

R è H oppure COR' ed R' è scelto dal gruppo consistente di: un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

R'', in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, è scelto dal gruppo consistente di: H, un gruppo alchile da 1 a 5 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

o OR e R" insieme formano 16 α , 17 α -isopropilidendifossi o gruppi 16 α , 17 α -alchilidendifossi superiori, preferibilmente da 4 a 6 atomi di carbonio; R" è scelto dal gruppo consistente di: H, un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, un gruppo fenile o fenile sostituito, un gruppo aralchile o aralchile sostituito;

X ,Y e Z, in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, uguali o diversi tra loro, sono scelti dal gruppo consistente di: H, OH, Cl, F, un gruppo carbonile, oppure X e Y, presi insieme, sono un gruppo epossido o formano un doppio legame tra le posizioni 9 e 11;

e dove tra le posizioni 1 e 2 può essere presente un doppio legame; essendo detti composti di particolare interesse quali reattivi di partenza per la sintesi di farmaci attivi, detti steroidi in particolare utili per la preparazione di formulazioni farmaceutiche ad azione anti-infiammatoria.

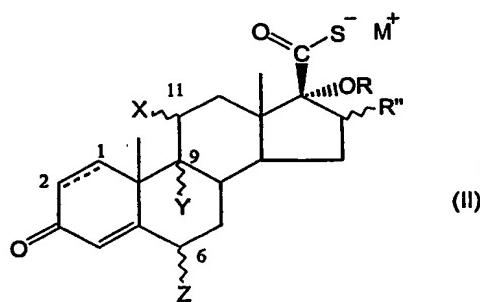
Tra i composti di formula generale (III) di particolare interesse sono:

S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epposi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5); S-idrossimetil 9 β ,11 β -epposi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11); S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (21), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (27), S-idrossimetil 9 β ,11 β -epposi-16 α ,17 α -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (33). Detti composti, separati, identificati e caratterizzati come descritto in seguito,

sono gli immediati precursori di S-fluoro metil-17-carbotioati androstanici tra cui il fluticasone propionato.

Costituisce ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi di composti di formula generale (III) comprendente:

d) reazione del prodotto di formula generale (II)



in cui M^+ è uno ione ammonio o amminico o M è un metallo alcalino o H, eventualmente in presenza di acidi minerali forti quando M è un metallo alcalino o M^+ è uno ione ammonio o amminico, con aldeidi di formula generale $R''CHO$, in cui R'' ha il significato di cui sopra, a dare il composto di formula generale (III), dette aldeidi eventualmente in forma di acetale.

In una forma di realizzazione preferita della presente invenzione nella reazione alla fase d) l'acido minerale forte, quando presente, è acido cloridrico.

In una ulteriore forma di realizzazione preferita della presente invenzione nella reazione alla fase d) l'aldeide è la formaldeide.

I composti di formula generale (II) sono facilmente conseguibili attraverso vie di sintesi ben note nell'arte quali quelle descritte nella domanda di brevetto internazionale WO 01/62722 e in GB 2 137 206,

prodotti facilmente isolabili, identificabili e caratterizzabili.

Tra le forme di realizzazione di particolare interesse del processo di sintesi dei composti di formula generale (III) secondo la presente invenzione, vi sono i processi di sintesi dei prodotti S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5), S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (21), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (27), S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (33).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi del S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è il 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (4) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5).

Il reattivo di partenza il 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di



dietilammonio (4) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -idrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (1) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (2), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (2) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3), seguita dalla fase c) di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3) con dietileammina a dare il 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (4).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (11) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è il $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (10) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (11).

Il reattivo di partenza $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-



A handwritten signature in black ink, likely belonging to Notarbartolo & Gervasi S.p.A., positioned at the bottom right of the page.

1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (10) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido 9 β ,11 β -epossi-17 α -idrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (7) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (8), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (8) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9), seguita dalla fase c) di reazione del 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9) con dietileammina a dare il 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (10).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è il 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17).

Il reattivo di partenza $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (15), seguita dalla fase c) di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (15) con dietileammina a dare il $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (16).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (17) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (16a) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso-

11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17).

Il reattivo di partenza l'acido 17 β carbotioico 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene (16a) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (13) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-11 β -idrossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (14), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-11 β -idrossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (14) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene (15), seguita dalla fase c') di reazione del 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene (15) con sodio idrogeno solfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17 β carbotioico 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene (16a).

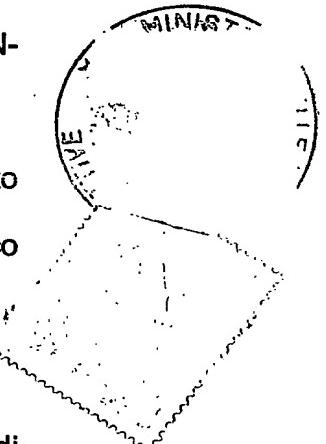
Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (21) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17 β carbotioico 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a



dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (21).

Il reattivo di partenza l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: b) la reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19) con sodio idrogeno solfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (20).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (27) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (27).



18

Il reattivo di partenza l'acido l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a') idrolisi alcalina in presenza di aria del $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetraidrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (23) a dare l'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (24), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (24) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26).

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dell' S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (33) secondo il processo generale di cui sopra in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-

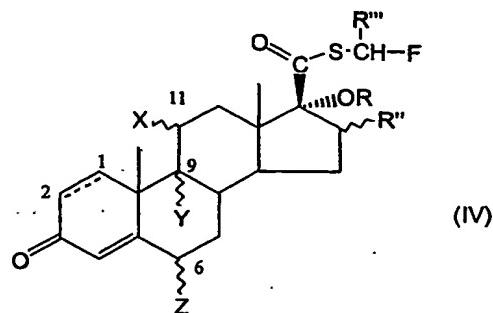


didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide
(33).

Il reattivo di partenza l'acido 17 β carbotioico 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32) è facilmente sintetizzabile, a monte della razione alla fase d), mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a') idrolisi alcalina in presenza di aria del 6 α ,9 α -difluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α ,21-tridrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (29) a dare l'acido 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico 16,17-acetonide (30), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico 16,17-acetonide (30) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoillossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31), seguita dalla fase c') di reazione del 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoillossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17 β carbotioico 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -didirossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32).

I composti di formula generale (III), ed in particolare i composti di formula (5), (11), (17), (21), (27) e (33), mediante una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo, reazione alla fase e) successiva alla fase d), sono gli immediati precursori rispettivamente dei composti di formula generale (IV):





in cui R, R'', R''', X, Y e Z hanno lo stesso significato di cui sopra,

del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6), dell' S-fluorometil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (12), del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18), del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (22), del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (28), del S-fluorometil 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (34).

La reazione di fluorurazione selettiva alla fase e) è condotta con reattivi di florurazione nucleofilici, preferibilmente scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosulfur trifluoruro, noto commercialmente come Deoxo-Fluor®, dietilammino sulfurtrifluoruro, noto commercialmente come DAST®, e esafluoropropildietilamina, noto commercialmente come MEC 81®.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di conversione del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-

17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6) in S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18) (fluticasone propionato) per reazione del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6) con acido fluoridrico al 70%, a temperatura da -30°C a temperatura ambiente, preferibilmente da -20°C a 0°C, detta fase f) successiva alla fase e) come sopra descritta, a dare S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18).

I prodotti e gli intermedi di reazione sono stati caratterizzati mediante tecniche di analisi $^1\text{H-NMR}$.

Sono riportati qui di seguito alcuni esempi a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

Esempio 1: preparazione dell'acido 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico

(2)

10 mmoli dell'acido 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-17 α -idrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (1) (3,76 gr) in 50 ml di CH₂Cl₂ e 33,5 mmoli di trietilammina (4,7 ml) sono trattate a 0°C con 40 mmoli di cloruro di propionile (3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 3 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 6:3: 1).

A reazione completata la fase organica viene lavata 3 volte con un eccesso di NH₄OH fino a pH circa 10; le fasi acquose vengono poi acidificate lentamente con HCl 2N fino a pH circa 3 e il prodotto viene



[Handwritten signature]

estratto di nuovo con CH_2Cl_2 , seccato su Na_2SO_4 anidro ed infine concentrato. Resa (3.45 gr): 80%.

$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz: in CDCl_3 ; δ 0.95 (d, 3H, Me16, $J=7,2$ Hz); 1,06 (s, 3H, Me18); 1,18 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 1.45 (s, 3H, Me19); 2,43 (q, 2H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 2,70 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,34 (s, 1H, H11); 5,36-5,65 (dd, 1H, H6, $J=1,5, 6,0, 11,0, 49,2$ Hz); 6,31 (dd, 1H, H2, $J=2,1, 10,2$ Hz); 6,51 (m, 1H, H4); 6,58 (d, 1H, H1, $J=10,2$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,4 e 3,2 ppm.

Esempio 2: preparazione del $17\beta\text{-N,N-dimetiltiocarbamoollossicarbonil-6}\alpha\text{-fluoro-9}\beta,11\beta\text{-epossi-16}\alpha\text{-metil-17}\alpha\text{-propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3)}$

10 mmoli di 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (2) (4,32 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoil-cloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml, 10% in peso). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 3 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completata viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in DMAc; tale soluzione viene gocciolata in acqua fredda e il precipitato viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua e seccato.

Resa (4,41 gr): 85 %.

$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz: in CDCl_3 ; 0,98 (d, 3H, Me16, $J=7,2$ Hz); 1,14 (s, 3H, Me18); 1,2 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 1,45 (s, 3H, Me19); 2,43 (q, 2H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 2,70 (m, 1H); 3,11 (s, 3H, NMe); 3,25 (m,

1H; 3,35 (s, 1H, H11); 5,35-5,65 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,0 ,10,8, 49,2 Hz); 6,29 (dd 1H, H2, J=1,8, 9,9 Hz); 6,50 (m, 1H, H4); 6,57 (dd, 1H, H1, J=1,2, 9,9 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,5 e 3,2 ppm.

Esempio 3: preparazione del 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (4)

A 10 mmoli di 17 β -N,N-dimetiltiocarbammoilossicarbonil-6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3) (5,19 gr) si aggiungono 16 ml di dietilammina. La miscela di reazione viene scaldata a 60 °C (temperatura di riflusso) e tenuta sotto agitazione per 2-3 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato) e solubilizzazione del prodotto. A reazione completata viene concentrata la dietilammina ed il prodotto viene ottenuto puro disperdendolo in dietiletere e dopo filtrazione. Resa (3,64 gr): 70%.

$^1\text{H-NMR}$, 300MHz: in CDCl_3 ; δ 0,94 (d, 3H, Me16, J=6,9 Hz); 1,07 (s, 3H, Me18); 1,14 (t, 3H, OCCH_2Me , J=7,5 Hz); 1,40(t, 6H, NCH_2Me , J=7,2 Hz); 1,45 (s, 3H, Me19); 2,41 (q, 2H, OCCH_2Me , J=7,5 Hz); 2,70 (m, 1H); 3,10 (q, 4H, NCH_2Me , J=7,2 Hz) 3,34 (s, 1H, H11); 3,60 (bs, 2H NH_2); 5,30-5,65 (dd, 1H, H6, H=1,5, 6,0, 10,8, 49,2 Hz); 6,29 (d, 1H, H2, J=10,5 Hz); 6,49 (m, 1H, H4); 6,57 (d, 1H, H1, J=10,5 Hz), i segnali degli altri protoni cadono tra 1,5 e 2,4 ppm.

Esempio 4: preparazione del S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5)

10 mmoli di 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-
ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (4) (5,21 gr)
in 100 ml di CH_2Cl_2 sono trattati con 10 mmoli di HCl (2 N, 5 ml) e, dopo
aver raffreddato a 0°C, si aggiungono 50 mmoli di formalina (40% m/V,
3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 30 minuti,
controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene:
etilacetato: ac.acetico = 7:3: 1). A reazione completata si lava più volte la
fase organica con acqua leggermente acida, si secca su Na_2SO_4 anidro
e si concentra ottenendo il prodotto solido.

Resa (3,82 gr): 80%.

$^1\text{H-NMR}$, 300MHz: in CDCl_3 ; δ 0,93 (d, 3H, Me16, $J=8,2$ Hz); 0,98 (s, 3H,
Me18); 1,12 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 1,45 (s, 3H, Me19); 2,40 (q,
2H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 2,70 (m, 1H); 3,32 (s, 1H, H11); 5,10 (m, 2H,
 SCH_2OH); 5,25-5,62 (dd, 1H, H6, $J=1,5, 6,0, 11,0, 49,6$ Hz); 6,25
(dd, 1H, H2, $J=1,8, 10,5$ Hz); 6,44 (m, 1H, H4); 6,53 (d, 1H, H1, $J=10,5$
Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,5 e 3,3 ppm.

**Esempio 5: preparazione del S-fluorometil 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi-
 16α -metil-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -
carbotioato (6)**

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil-3-osso-
 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (5) (0,48 gr) in 10
ml di CH_2Cl_2 , in atmosfera inerte e a -60 °C, vengono aggiunti
lentamente 1,2 mmoli di Deoxofluor (0,22 ml). La miscela è tenuta sotto
agitazione per 10 minuti, controllando il decorso della reazione mediante
TLC (cicloesano: etilacetato = 1 :1). A reazione completata si lava più



volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene concentrata ed infine seccata su Na_2SO_4 anidro; il prodotto solido è ottenuto con una resa di 85% (0,41 gr).

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: In CDCl_3 ; δ 0,94 (d, 3H, Me16, $J=7,4$ Hz); 1,00 (s, 3H, Me18); 1,15 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 1,42 (s, 3H, Me19); 2,39 (q, 2H, OCCH_2Me , $J=7,5$ Hz); 2,70 (m, 1H); 3,34 (s, 1H, H11); 5,25-5,63 (dd, 1H, H6 $J=1,4, 6,2, 11,0, 49,6$ Hz); 5,66-6,04 (dqAB, 2H, SCH_2F , $J=9,6, 50,2$ Hz); 6,25 (dd, 1H, H2, $J=1,4, 10,5$ Hz); 6,46 (t, 1H, H4, $J=1,4$ Hz); 6,54 (dd, 1H, H1, $J=1,4, 10,5$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,5 e 3,3 ppm.

Esempio 6: preparazione dell'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (8)

10 mmoli dell'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -idrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (7) (3,43 gr) in 50 ml di CH_2Cl_2 e 33,5 mmoli di trietilammina (4,7 ml) sono trattate a 0°C con 40 mmoli di cloruro di propionile (3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 3 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 6:3:1).

A reazione completata la fase organica viene lavata 3 volte con un eccesso di NH_4OH fino a pH di circa 10; le fasi acquose vengono poi acidificate lentamente con HCl 2N fino a pH circa 3 e il prodotto viene estratto di nuovo con CH_2Cl_2 , seccato su Na_2SO_4 anidro ed infine concentrato. Resa (3,60 gr): 90%.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: in CDCl_3 ; δ 1,00 (s; 3H, Me18); 1,15 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,6$ Hz); 1,47 (s, 3H, Me19); 2,40 (q, 2H, OCCH_2Me , $J=7,6$



AF

Hz); 3,28 (s, 1H, H11); 6,25 (m, 2H, H2, H4); 6,65 (d, 1H, H1, J=10,0 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,4 e 3,2 ppm.

Esempio 7: preparazione del 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoillossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9)

10 mmoli dell'acido 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (8) (4,00 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoil-cloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml; 10% in peso). La miscela è tenuta sotto agitazione per 3 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completata viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in DMAc; tale soluzione viene gocciolata in acqua fredda e il precipitato viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua e seccato.

Resa (4,38 gr): 90 %.

$^1\text{H-NMR}$, 200MHz: in CDCl_3 ; δ 1,00 (s, 3H, Me18); 1,19 (t, 3H, OCCH_2Me , J=7,6 Hz); 1,47 (s, 3H, Me19); 2,41 (q, 2H, OCCH_2Me , J=7,6 Hz), 3,10 (s, 6H, NMe); 3,31 (s, 1H, H11); 6,20 (m, 1H, H4); 6,24 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,2 Hz); 6,65 (d, 1H, H2, J=10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,5 e 3,2 ppm.

Esempio 8: preparazione del 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (10)

A 10 mmoli di 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoillossicarbonil-9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9) (4,87 gr) si aggiungono

16 ml di dietilammina. La miscela di reazione viene scaldata a 60 °C (temperatura di riflusso) e tenuta sotto agitazione per circa 2 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completata viene concentrata la dietilammina ed il prodotto viene ottenuto puro disperdendolo in dietiletere e dopo filtrazione. Resa (2,54 gr): 52%.

¹H-NMR, 300 MHz: in CDCl₃; δ 0,96 (s, 3H, Me18); 1,14 (t, 3H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,39 (t, 6H, NCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,48 (s, 3H, Me19) 2,43 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,07 (q, 4H, NCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,30 (s, 1H, H11); 3,50 (bs, 2H, NH₂); 6,21 (m, 1H, H4); 6,25 (dd, 1H, H2, J=1,5, 10,2 Hz); 6,67 (d, 1H, H1, J=10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 3,0 ppm.

Esempio 9: preparazione dell' 9β,11β-epossi-3-osso-17α-propionilossandrosta-1,4-diene-17β-carbotioato (11)

10 mmoli di 9β,11β-epossi-17α-propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17β-tiocarbossilato di dietilammonio (10) (4,89 gr) in 100 ml di CH₂Cl₂ sono trattati con 10 mmoli di HCl (2 N, 5 ml) e dopo aver raffreddato a 0°C, si aggiungono 50 mmoli di formalina (40% m/V, 3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 30 minuti, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 7:3:1). A reazione completata si lava più volte la fase organica con acqua leggermente acida, si secca su Na₂SO₄ anidro e si concentra ottenendo il prodotto solido.

Resa (3,92 gr): 80%.

¹H-NMR, 300 MHz: in CDCl₃; δ 0,98 (s, 3H, Me18); 1,16 (t, 3H,

✓ M.

OCCH₂Me J=7,5 Hz); 1,43 (s, 3H, Me19); 2,42 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,28 (t, 1H, OH, J=8,1 Hz); 3,31 (s, 1H, H11); 5,11 (dqAB, 2H, SCH₂OH, J=8,1, 10,8 Hz); 6,2 (m, 1H, H4); 6,26 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,2 Hz); 6,65 (d, 1H, H1, J=10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 3,0 ppm.

Esempio 10: preparazione dell' S-fluorometil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (12)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11) (0,49 gr) in 10 ml di CH₂Cl₂, in atmosfera inerte e a -60 °C, vengono aggiunti lentamente 1,2 mmoli di Deoxofluor (0,22 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per 10 minuti, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: etilacetato = 1:1). A reazione completata si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene concentrata ed infine seccata su Na₂SO₄ anidro; il prodotto solido è ottenuto puro dopo cromatografia su silice (cicloesano: etilacetato: 20:80) con una resa di 40% (0,20 gr)

¹H-NMR, 300 MHz: in CDCl₃; δ 0,94 (s, 3H, Me18); 1,20 (t, 3H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,43 (s, 3H, Me19); 2,40 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,34 (s, 1H, H11); 5,63-6,06 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,4, 50,1 Hz); 6,21 (m, 1H, H4); 6,27 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,2 Hz); 6,65 (d, 1H, H1, J=10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,1 ppm.

Esempio 11: preparazione dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-11 β -idrossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (14)



10 mmoli di $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) (3,96 gr) in 50 ml di CH_2Cl_2 e 33,5 mmoli di trietilammina (4,7 ml) sono trattate a 0°C con 40 mmoli di cloruro di propionile (3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa 3 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 7:3:1).

A reazione completata la fase organica viene lavata 3 volte con un eccesso di NH_4OH fino a pH circa 10; le fasi acquose vengono poi acidificate lentamente con HCl 2N fino a pH circa 3 e il prodotto viene estratto di nuovo con CH_2Cl_2 , seccato su Na_2SO_4 anidro ed infine concentrato. Resa (4,29 gr): 95%.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: in CDCl_3 ; δ 0,98 (d, 3H, Me16, $J=7,2$ Hz); 1,17 (s, 3H, Me18); 1,20 (t, 3H, OCCH_2Me , $J=7,4$ Hz); 1,55 (s, 3H, Me19); 2,41 (q, 2H, OCCH_2Me , $J=7,4$ Hz); 3,30 (m, 1H); 4,42 (m, 1H, H11); 5,20-5,60 (dd, 1H, H6, $J=1,5, 6,2, 11,8, 49,2$ Hz); 6,20 (dd, 1H, H2, $J=1,8, 10,4$ Hz); 6,45 (m, 1H, H4); 7,18 (d, 1H, H1, $J=10,4$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,2 ppm.

Esempio 12: preparazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoillossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene (15)

10 mmoli di $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14) (4,52 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoil-cloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml, 10% in peso). La miscela è tenuta sotto



[Handwritten signature]

agitazione per 3-4 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completata viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in DMAc; tale soluzione viene gocciolata in acqua fredda e il precipitato viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua e seccato..

Resa (5,12 gr): 95 %.

$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz: in CDCl_3 ; δ 1,02 (d, 3H, Me16, $J=7,2$ Hz); 1,18 (t, 3H, OCCH₂Me, $J=7,5$ Hz); 1,23 (s, 3H, Me18); 1,56 (s, 3H, Me19); 2,42 (q, 2H, OCCH₂Me, $J=7,5$ Hz); 3,13 (s, 3H, NMe); 3,21 (s, 3H, NMe); 3,37 (m, 1H); 5,25-5,60 (dd, 1H, H6, $J=1,5, 6,6, 11,8, 48,6$ Hz); 6,41 (dd, 1H, H2, $J=1,8, 10,2$ Hz); 6,47 (m, 1H, H4); 7,17 (dd, 1H, H1, $J=1,5, 10,2$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 2,6 ppm.

Esempio 13: preparazione del 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (16)

A 10 mmoli di 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene (15) (5,39 gr) si aggiungono 16 ml di dietilammina. La miscela di reazione viene scaldata a 60 °C (temperatura di riflusso) e tenuta sotto agitazione per circa 2 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato) e solubilizzazione del prodotto. A reazione completata viene concentrata la dietilammina ed il prodotto viene ottenuto puro disperdendolo in dietiletere e dopo filtrazione. Resa (3,24 gr): 60%.

$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz: in CDCl_3 ; δ 0,98 (d, 3H, Me16, $J=6,9$ Hz); 1,14 (t,

3H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,19 (s, 3H, Me18); 1,43 (t, 6H, NCH₂Me, J=7,5 Hz) 1,56 (s, 3H, Me19); 2,38 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,15 (q, 2H, NCH₂Me); 3,75 (bs, 2H, NH₂); 4,41 (m, 1H, H11); 5,20-5,60 (ddd, 1H, H6, J=1,5, 6,6, 11,8, 49,2 Hz); 6,41 (d, 1H, H2, J=10,5 Hz); 6,47 (m, 1H, H4); 7,20 (d, 1H, H1, J=10,5 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,2 ppm.

Esempio 14: preparazione del S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17)

A: 10 mmoli di 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) (5,41 gr) in 100 ml di CH₂Cl₂ sono trattati con 10 mmoli di HCl (2 N, 5 ml) e, dopo aver raffreddato a 0°C, si aggiungono 50 mmoli di formalina (40% m/V, 3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa un'ora, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 7:3:1). A reazione completata si lava più volte la fase organica con acqua leggermente acida, si secca su Na₂SO₄ anidro e si concentra ottenendo il prodotto solido.

Resa (3,98 gr): 80%.

B: 10 mmoli di 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) (5,41 gr) in 100 ml di DMAc sono trattati con 10 mmoli di HCl (2 N, 5 ml) e 10 mmoli di paraformaldeide (0,5 gr). La miscela è riscaldata a 90 °C ed è tenuta sotto agitazione per circa 3 ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (benzene: etilacetato: ac.acetico = 7:3:1). A



reazione completata la miscela di reazione viene gocciolata in acqua fredda e il precipitato viene filtrato sotto vuoto, lavato con acqua e seccato. Resa (2,74 gr): 55%.

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 1,01 (d, 3H, Me16, J=7,0 Hz); 1,11 (s, 3H, Me18); 1,17 (t, 3H, OCCH₂Me, J=7,4 Hz); 1,54 (s, 3H, Me19); 2,38 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,4 Hz); 3,40 (m, 1H); 4,43 (m, 1H, H11); 5,15 (qAB, 2H, SCH₂OH, J=11,0); 5,20-5,60 (dddd, 1H, H6, J=1,5, 6,6, 11,0, 49,6 Hz); 6,43 (m, 2H, H2, H4); 7,15 (d, 1H, H1, J=10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,7 ppm.

Esempio 15: preparazione del S-idrossimetil 6α,9α-difluoro-16α-metil-3-osso-11β-idrossi-17α-propionilossandrosta-1,4-diene-17β-carbotioato (17)

5 mmoli di 17β-N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6α,9α-difluoro-16α-metil-3-osso-11β-idrossi-17α-propionilossandrosta-1,4-diene (15) (2,70 gr) sono sciolti in 35 ml di DMAc e, dopo aver raffreddato a 0°C, si aggiungono 20 mmoli di NaSH monoidrato (1,48 gr). La miscela è tenuta sotto agitazione per un'ora a 0°C e si lascia reagire per un'altra ora a temperatura ambiente seguito il decorso della reazione mediante TLC (eluente: acetato di etile). Successivamente si raffredda di nuovo a 0°C, si aggiunge acqua e si gocciola molto lentamente H₃PO₄ diluito fino a pH 3, si estrae con 40 ml di CH₂Cl₂ ed infine si essicca su Na₂SO₄ anidro. La soluzione dell'acido carbotioico 6α,9α-difluoro-16α-metil-3-osso-11β-idrossi-17α-propionilossandrosta-1,4-diene (16a) ottenuta, raffreddata a 0°C, è stata trattata con 50 mmoli di formalina (40% m/V, 3,5 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa un'ora, controllando il



decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: acetato di etile = 1:1).

A reazione completata si elimina il CH_2Cl_2 e la soluzione restante viene sgocciolata in acqua e ghiaccio. Il precipitato ottenuto viene filtrato, lavato con acqua ed essiccato.

Resa (1,70 gr): 75%.

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: in CDCl_3 ; δ 1,01 (d, 3H, Me16, $J=7,0$ Hz); 1,11 (s, 3H, Me18); 1,17 (t, 3H, OCCH₂Me, $J=7,4$ Hz); 1,54 (s, 3H, Me19); 2,38 (q, 2H, OCCH₂Me, $J=7,4$ Hz); 3,40 (m, 1H); 4,43 (m, 1H, H11); 5,15 (qAB, 2H, SCH₂OH, $J=11,0$); 5,20-5,60 (dddd. 1H, H6, $J=1,5, 6,6, 11,0$, 49,6 Hz); 6,43 (m, 2H, H2, H4); 7,15 (d, 1H, H1, $J=10,2$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,7 ppm.

Esempio 16: preparazione dell' S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17) (0,50 gr) in 10 ml di CH_2Cl_2 , in atmosfera inerte e a -60 °C, vengono aggiunti lentamente 1,2 mmoli di Deoxofluor ® (0,22 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per 10 minuti, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: etilacetato = 1:1). A reazione completata si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene concentrata ed infine seccata su Na_2SO_4 anidro; il prodotto solido puro è ottenuto mediante cromatografia su silice (cicloesano: etilacetato = 70:30) con una resa del 35% (0,17 gr).

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: in CDCl_3 ; δ 1,01 (d, 3H, Me16, $J=7,4$ Hz); 1,12 (t,



3H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,19 (s, 3H, Me18); 1,54 (s, 3H, Me19); 2,39 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,40 (m, 1H); 4,41 (m, 1H, H11); 5,25-5,60 (dddd, 1H, H6, J=1,8, 6,2, 11,0, 48,2 Hz); 5,70-6,10 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,6, 50,0 Hz); 6,41 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,5 Hz); 6,47 (m, 1H, H4); 7,14 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,5 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,6 ppm.

Esempio 17: preparazione dell' S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17) (0,50 gr) in 10 ml di THF, in atmosfera inerte e a -20 °C, vengono aggiunti lentamente 1,5 mmoli di DAST ® (0,20 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per 20 minuti, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano:etilacetato = 1:1). A reazione completata si diluisce con acetato di etile, si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro ed infine concentrata; il prodotto solido puro è ottenuto con una resa del 68% (0,34 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 1,01 (d, 3H, Me16, J=7,4 Hz); 1,12 (t, 3H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 1,19 (s, 3H, Me18); 1,54 (s, 3H, Me19); 2,39 (q, 2H, OCCH₂Me, J=7,5 Hz); 3,40 (m, 1H); 4,41 (m, 1H, H11); 5,25-5,60 (dddd, 1H, H6, J=1,8, 6,2, 11,0, 48,2 Hz); 5,70-6,10 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,6, 50,0 Hz); 6,41 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,5 Hz); 6,47 (m, 1H, H4); 7,14 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,5 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,6 ppm.

Esempio 18: preparazione del 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19)

10 mmoli di 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (13) (3,98 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoilcloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml, 10% in peso). La miscela è tenuta sotto agitazione per 3-4 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completa viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in DMAc; tale soluzione viene gocciolata in acqua fredda per far precipitare il prodotto che viene poi filtrato ed asciugato. Resa del 96% (4,64 gr).

$^1\text{H-NMR}$, 200 MHz: in CDCl_3 ; δ 1,02 (d, 3H, Me16, $J=7,2$ Hz); 1,17 (s, 3H, Me18); 1,56 (s, 3H, Me19); 3,12 (s, 3H, NMe); 3,16 (s, 3H, NMe); 4,43 (m, 1H, H11); 5,20-5,60 (dd, 1H, H6, $J=1,5, 6,6, 11,8, 48,6$ Hz); 6,40 (dd, 1H, H2, $J=1,8, 10,2$ Hz); 6,46 (m, 1H, H4); 7,15 (dd, 1H, H1, $J=1,4, 10,2$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 2,6 ppm.

Esempio 19: Preparazione del acido 17 β carbotioico 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20)

5 mmoli di 17 β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19) (2,42 gr) sciolti in 40 ml di DMAc e raffreddati a 0 °C, sono trattati con 20 mmoli di NaSH Monoidrato 1,48 gr). La miscela di reazione è tenuta sotto agitazione per un'ora a 0 °C e un'altra ora a temperatura ambiente,



controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completa viene gocciolata la miscela di reazione in acqua fredda leggermente acida mantenendo il pH circa 3; il prodotto è precipitato come solido bianco. Dopo filtrazione il prodotto è stato sciolto in 70 ml di CH₂Cl₂ per la successiva reazione.

¹H-NMR, 200 MHz; in CDCl₃, δ 0,99 (d, 3H, Me16, J=7,2 Hz); 1,12 (s, 3H, Me18); 1,55 (s, 3H, Me19); 3,09 (m, 1H); 4,43 (M, 1H, H11); 4,68 (bs, 1H, SH); 5,20-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,6, 11,8 49,2 Hz); 6,39 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,0 Hz); 6,45 (s, 1H, H4); 7,13 (dd, 1H, H1, J=1,5, 9,6 Hz); I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,2 ppm.

Esempio 20: preparazione del S-idrossimetil 6α,9α-difluoro-11β,17α-didrossi-16α-metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17β-carbotioato (21)

5 mmolo (teoriche) del acido 17β carbotioico 6α,9α-difluoro-11β,17α-didrossi-16α-metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20) in 70 ml di CH₂Cl₂ raffreddati a 0 °C, vengono trattati con 20 mmoli di formalina (40% m/V, 1,38 ml), La miscela è tenuta sotto agitazione per circa un'ora, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completa si estratto il prodotto di reazione con CH₂Cl₂; la fase organica è stata essiccata su Na₂SO₄ anidro e concentrata.

Il prodotto solido è stato ottenuto con una resa del 65% (1,44 gr).

¹H-NMR, 200MHz: in CDCl₃; δ 0,99 (d, 3H, Me16, J=7,2 Hz); 1,10 (s, 3H, Me18); 1,54 (s, 3H, Me19); 3,11 (m, 1H); 4,39 (m, 1H, H11); 5,06 (m, 2H, SCH₂HO); 5,15-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,6 11,0 49,6 Hz); 6,39 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,0 Hz); 6,44 (m, 1H, H4); 7,13 (dd, 1H, H1, J=1,5, 10,0

Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,7 ppm.

Esempio 21: preparazione del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (22)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene-17 β -carbotioato (21) (0,44 gr) in 10 ml di CH₂Cl₂ in atmosfera inerte e a 60 °C, vengono aggiunti lentamente 1,2 mmoli di Deoxofluor (0,22 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per 10 minuti, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: etilacetato = 1:1). A reazione completa si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro ed infine concentrata; il prodotto solido puro è ottenuto mediante cromatografia su silice (cicloesano: etilacetato = 60:40) con una resa del 35% (0,16 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₂; δ 1,00 (d, 3H, Me16, J=7,4 Hz); 1,10 (s, 3H, Me18); 1,52 (s, 3H, Me19); 3,15 (m, 1H); 4,40 (m, 1H, H11); 5,10-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,8, 6,2 11,0 48,2 Hz); 5,86 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,6, 50,0 Hz); 6,38 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,2 Hz); 6,44 (m, 1H, H4); 7,14 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,6 ppm.

Esempio 22: preparazione dell'acido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico 16,17-acetonide (24)

A 7,00 gr di 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetraidrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (23) (14,17 mmoli) sono aggiunti 90 ml di EtOH e, dopo aver raffreddato a 0 °C, si



gocciolano 3,17 gr di KOH (4 equivalenti) sciolti in 30 ml di EtOH. La miscela di reazione è stata lasciata sotto flusso di aria facendo rivenire la temperatura per 2,5 ore, durante le quali è stato controllato il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: EtOAc = 1:3). A reazione ultimata è stato concentrato il solvente, risciolto il residuo in acqua e lavato con EtOAc (2 volte); la fase acquosa è stata acidificata con H₃PO₄ diluito fino a pH=3, è stata estratta con EtOAc, essiccata con Na₂SO₄ anidro ed infine concentrata. Il prodotto 6α,9α-difluoro-11β,16α,17α-triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17β-carbossilico 16,17-acetonide (24) è stato ottenuto come solido bianco con una resa dell'89% (5,50 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 1,00 (s, 3H, Me18); 1,25 (s, 3H, Me); 1,39 (s, 3H, Me); 1,51 (s, 3H, Me); 4,27 (m, 1H, H11); 5,09(d, 1H, H16, J=3,0 Hz); 5,10-5,50 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,2 11,8 49,2 Hz); 6,33 (dd, 1H, H2, J=1,8 10,0 Hz); 6,39 (m, 1H, H4); 7,18 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,0 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,2 ppm.

Esempio 23: preparazione del prodotto 17β-N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6α,9α-difluoro-11β,16α,17α-triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25)

10 mmoli dell'acido 6α,9α-difluoro-11β,16α,17α-triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17β-carbossilico 16,17-acetonide (24) (4,38 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoilcloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml, 10% in peso). La miscela è tenuta sotto agitazione per 3-4 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente;

etilacetato). A reazione completa viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in AcOEt, lavato con acqua leggermente alcalina. La fase organica viene essicata su Na₂SO₄ anidro e concentrato. Il prodotto solido viene ottenuto con una resa del 50% (2,62 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₂; δ 1,07 (s, 3H, Me18); 1,32 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 1,55 (s, 3H, Me); 3,11 (s, 3H, NMe); 4,49 (m, 1H, H11, 5,05 (d, 1H, H16, J=3,8 Hz); 5,10-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,6 11,8 48,6 Hz); 6,39 (dd, 1H, H2, J=1,8 10,2 Hz); 6,45 (m, 1H, H4); 7,19 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 2,6 ppm.

Esempio 24: Preparazione dell'acido 17β carbotioico 6α,9α-difluoro-11β,16α,17α-triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26)

5 mmoli di 17β-N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-6α,9α-difluoro-11β,16α,17α-triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25) (2,62 gr) sciolti in 40 ml di DMAc e raffreddati a 0 °C, sono trattati con 20 mmoli di NaSH monidrato (1,48 gr). La miscela di reazione è tenuta sotto agitazione per un'ora a 0 °C e un'altra ora a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completa viene gocciolata la miscela di reazione in acqua fredda leggermente acida; il prodotto è precipitato come solido giallo mantenendo il pH circa 3. Dopo filtrazione il prodotto è stato sciolto in 70 ml di CH₂Cl₂ per la successiva reazione.

¹H-NMR, 300 MHz: in CDCl₂; δ 1,05 (s, 3H, Me18); 1,34 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 1,57 (s, 3H, Me); 4,46 (m, 1H, H11); 4,91 (bs, 1H, SH);

5,01 (d, 1H, H16, J=5,4Hz); 5,20-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,6 11,8 49,2 Hz); 6,42 (dd, 1H, H2, J=1,8 9,6 Hz); 6,48 (s, 1H, H4); 7,15 (dd, 1H, H1, J=1,5, 9,6 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,3 e 3,2 ppm.

Esempio 25: preparazione del S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (27)

5 mmoli (teoriche) dell'acido 17 β carbotioico 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26) in 70 ml di CH₂Cl₂ raffreddati a 0 °C, vengono trattati con 20 mmoli di formalina (40% m/V, 1,38 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa un'ora, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato) ed osservando precipitazione del prodotto come solido bianco. A reazione completata il prodotto è stato filtrato ed ottenuto con una resa del 62% (1,50 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 0,92 (s, 3H, Me18); 1,20 (s, 3H, Me); 1,40 (s, 3H, Me); 1,50 (s, 3H, Me); 4,28 (m, 1H, H11); 4,87(d, 2H, SCH₂OH, J=11,0); 4,99 (d, 1H, H16, J=3,4); 5,21 (d, 1H, SCH₂OH, J=11,0); 5,20-5,60 (dd, 1H, H6, J=1,5, 6,6, 11,0, 49,6 Hz); 6,34 (dd, 1H, H2, J=1,8 10,2 Hz); 6,39 (m, 1H, H4); 7,17 (dd, 1H, H1, J=1,5, 10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,7 ppm.

Esempio 26: preparazione del S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (28)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-

ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbolioato 16,17-acetonide (27) (0,48 gr) in 10 ml di CH₂Cl₂ in atmosfera inerte e a -15 °C, vengono aggiunti lentamente 1.0 mmoli di DAST (0,13 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per un'ora, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano etilacetato = 1:1). A reazione completa si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene seccata su Na₂SO₄ anidro ed infine concentrata; il prodotto solido puro è ottenuto mediante cromatografia su silice (cicloesano:etilacetato = 80:20) con una resa del 30% (0,15 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 1,01 (s, 3H, Me18); 1,23 (s, 3H, Me); 1,45 (s, 3H, Me); 1,65 (s, 3H, Me); 4,46 (m, 1H, H11); 5,03 (d, 1H, H16, J=4,0 Hz); 5,20-5,70 (dd, 1H, H6, J=1,8, 6,2 11,0, 49,2 Hz); 5,86 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,6 50,6 Hz); 6,25 (m, 1H, H4); 6,29 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,0 Hz); 7,30 (dd, 1H, H1, J=1,6, 10,0 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,6 ppm.

Esempio 27: preparazione dell'acido 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico 16,17-acetonide (30)



A 10,00 gr di 6 α ,9 α -difluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α ,21-tridrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (29) (21,93 mmoli) sono aggiunti 130 ml di EtOH e si gocciolano 4,91 gr di KOH (4 equivalenti; 87,72 mmoli) sciolti in 70 ml di EtOH. La miscela di reazione è stata lasciata sotto flusso di aria per 2,5 ore, durante le quali è stato controllato il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: EtOAc = 1:3). A reazione ultimata è stato concentrato il solvente, risciolto il

residuo in acqua e lavato con EtOAc (2 volte); la fase acquosa è stata acidificata con H_3PO_4 diluito fino a pH=3, è stata estratta con EtOAc, essiccata con Na_2SO_4 anidro ed infine concentrata. Il prodotto acido $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (30) è stato ottenuto puro dopo riprecipitazione da $Et_2O/EtOAc$ come solido bianco con una resa dell'84% (7,37 gr).

1H -NMR, 200 MHz: in $CDCl_3$; δ 1,00 (s, 3H, Me18); 1,30 (s, 3H, Me); 1,46 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 3,29 (s, 1H, H11); 5,10 (d, 1H, H16, $J=4,6$ Hz); 6,22 (m, 1H, H4); 6,27 (dd, 1H, H2, $J=1,8, 10,2$ Hz); 6,65 (dd, 1H, H1, $J=1,4, 10,2$ Hz) I segnali degli altri protoni cadono tra 1,0 e 2,8 ppm.

Esempio 28: preparazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31)

10 mmoli dell'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (30) (4,00 gr) in 50 ml di acetone sono trattati con 20 mmoli di dimetiltiocarbamoilcloruro (2,47 gr), 22 mmoli di trietilammina (3,1 ml), 1 mmole di sodio ioduro (0,15 gr) e infine acqua (0,40 ml, 10% in peso). La miscela è tenuta sotto agitazione per 3-4 ore a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente etilacetato). A reazione completa viene concentrato il solvente e il residuo sciolto in AcOEt, lavato con acqua leggermente alcalina. La fase organica viene essiccata su Na_2SO_4 anidro e concentrata. Il prodotto solido viene ottenuto con una resa del



50% (2,44gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 1,00 (s, 3H, Me18); 1,32 (s, 3H, Me); 1,45 (s, 3H, Me); 1,48 (s, 3H, Me); 3,09 (s, 3H, NMe); 3,13 (s, 3H, NMe); 3,28 (s, 1H, H11); 4,99 (d, 1H, H16, J=4,8, Hz); 6,19 (m, 1H, H4); 6,24 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,0 Hz); 6,63 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,0 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,2 e 2,8 ppm.

Esempio 29: preparazione dell'acido 17β carbotioico 9β,11β-epossi-16α,17α-diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32)

5 mmoli di 17β-N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil-9β,11β-epossi-16α,17α-diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31) (2,44 gr) sciolti in 40 ml di DMAc e raffreddati a 0 °C, sono trattati con 20 mmoli di NaSH monoidrato (1,48 gr). La miscela di reazione è tenuta sotto agitazione per un'ora a 0 °C e un'altra ora a temperatura ambiente, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente: etilacetato). A reazione completa viene gocciolata la miscela di reazione in acqua fredda leggermente acida; il prodotto è precipitato come solido giallo mantenendo il pH circa 3. Dopo filtrazione il prodotto è stato sciolto in 70 ml di CH₂Cl₂ per la successiva reazione.

¹H-NMR, 300 MHz: in CDCl₃; δ 1,00 (s, 3H, Me18); 1,33 (s, 3H, Me); 1,46 (s, 3H, Me); 1,48 (s, 3H, Me); 3,32 (s, 1H, H11); 4,81 (bs, 1H, SH); 4,97 (d, 1H, H16, J=5,1, Hz); 6,22 (m, 1H, H4); 6,27 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,2 Hz); 6,65 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,2 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,0 e 3,0 ppm.

Esempio 30: Preparazione del S-idrossimetil 9β,11β-epossi-16α,17α-diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17β-carbotioato 16,17-acetonide

(33)

5 mmoli (teroriche) dell'acido 17β carbotioico $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32) in 70 ml di CH_2Cl_2 , raffreddati a 0 °C, vengono trattati con 20 mmoli di formalina (40% m/V, 1,38 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per circa tre ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (eluente, etilacetato). La reazione non è andata a completezza e il prodotto estratto è stato ottenuto non puro con una resa del 92% (2,07 gr) ed è stato usato come tale nella reazione successiva.

$^1\text{H-NMR}$, 300 MHz: in CDCl_3 ; δ 0,92 (s, 3H, Me18); 1,28 (s, 3H, Me); 1,47 (s, 3H, Me); 1,50 (s, 3H, Me); 3,30 (s, 1H, H11); 5,02 (d, 1H, H16, $J=4,8$ Hz); 5,11 (qAB, 2H, SCH_2OH , $J=11,0$) 6,21 (m, 1H, H4); 6,26 (dd, 1H, H2, $J=1,8, 9,9$ Hz); 6,63 (dd, 1H, H1, $J=1,4, 9,9$ Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,0 e 2,9 ppm.

Esempio 31: preparazione del S-fluorometil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide

(34)

Ad 1 mmole di S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (33) (0,45 gr) in 10 ml di CH_2Cl_2 in atmosfera inerte e a -15 °C, vengono aggiunti lentamente 1,0 mmoli di DAST (0,13 ml). La miscela è tenuta sotto agitazione per due ore, controllando il decorso della reazione mediante TLC (cicloesano: etilacetato = 1:1). A reazione completa si lava più volte con acqua leggermente alcalina e la fase organica viene seccata su Na_2SO_4 anidro ed infine concentrata; il prodotto solido puro è ottenuto

mediante cromatografia su silice (cicloesano: etilacetato = 90:10) con una resa del 40% (0,18 gr).

¹H-NMR, 200 MHz: in CDCl₃; δ 0,90 (s, 3H, Me18); 1,24 (s, 3H, Me); 1,45 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 3,29 (s, 1H, H11); 5,01 (d, 1H, H16, J=4,8 Hz); 5,75-6,10 (dqAB, 2H, SCH₂F, J=9,2, 50,0 Hz); 6,20 (m, 1H, H4); 6,24 (dd, 1H, H2, J=1,8, 10,0 Hz); 6,62 (dd, 1H, H1, J=1,4, 10,0 Hz). I segnali degli altri protoni cadono tra 1,0 e 2,8 ppm.

Esempio 32: preparazione del fluticasone propionato

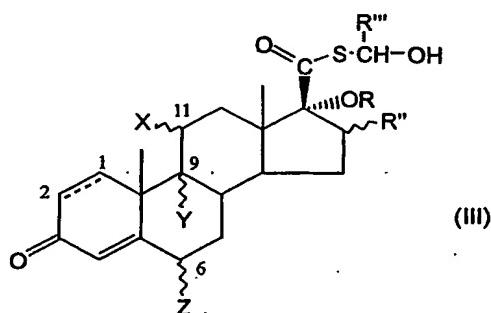
A 4 ml di Acido fluoridrico 70%, raffreddati a -20°C, si aggiungono a porzioni 0,850 g. di S-fluorometil 6α – fluoro-9β, 11β –epossi-16α –metil-3-osso-17α–propionilossiandrosta-1,4-diene-17β–carbotioato (6), preparato secondo l'esempio 5, e la miscela lasciata reagire alla stessa temperatura per 7 ore, quindi versata lentamente in ammoniaca diluita (50 ml) e la sospensione ottenuta neutralizzata a pH = 8,5.

Il solido è filtrato, lavato con acqua sino a neutralità e seccato. Si ottengono 0,620 gr di S-fluorometil 6α,9α-difluoro-16α-metil-3-osso-11β-idrossi-17α-propionilossiandrosta-1,4-diene-17β-carbotioato (18) (fluticasone propionato) grezzo, la cui identità è dimostrata per confronto con un campione autentico preparato secondo WO 01/62722.



RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula generale (III):



dove:

R è H oppure COR' ed R' è scelto dal gruppo consistente di: un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

R'' , in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, è scelto dal gruppo consistente di: H , un gruppo alchile da 1 a 5 atomi di carbonio, lineare o ramificato;

o OR e R'' insieme formano 16α , 17α -isopropilidendifossi o gruppi 16α , 17α -alchilidendifossi superiori, preferibilmente da 4 a 6 atomi di carbonio;

R''' è scelto dal gruppo consistente di: H , un gruppo alchile da 1 a 6 atomi di carbonio, un gruppo fenile o fenile sostituito, un gruppo aralchile o aralchile sostituito;

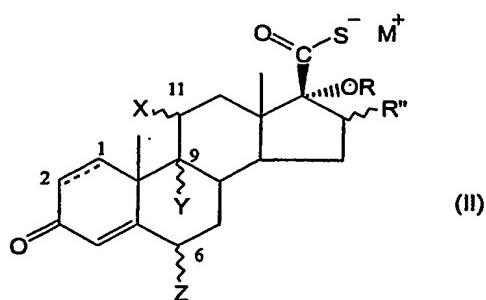
X , Y e Z , in alfa o beta rispetto al piano del reticolo steroideo, uguali o diversi tra loro, sono scelti dal gruppo consistente di: H , OH , Cl , F , un gruppo carbonile, oppure X e Y , presi insieme, sono un gruppo epossido o formano un doppio legame tra le posizioni 9 e 11;

e dove tra le posizioni 1 e 2 può essere presente un doppio legame.

2. Composti secondo la rivendicazione 1 scelti dal gruppo consistente di: S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5); S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11); S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (17), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -diidrossi-16 α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (21), S-idrossimetil 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17 α -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (27), S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-16 α ,17 α -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato 16,17-acetonide (33).

3. Processo di sintesi di composti di formula generale (III) comprendente:

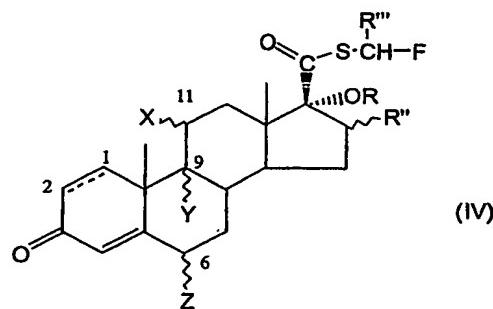
d) reazione del prodotto di formula generale (II)



in cui M^+ è uno ione ammonio o amminico o M è un metallo alcalino o H , eventualmente in presenza di acidi minerali forti quando M è un metallo alcalino o M^+ è uno ione ammonio o amminico, con aldeidi di formula generale $R''CHO$, in cui R'' ha il significato di cui sopra, a dare il

composto di formula generale (III), dette aldeidi eventualmente in forma di acetale.

4. Processo secondo la rivendicazione 3 in cui nella reazione alla fase d) l'acido minerale forte, quando presente, è acido cloridrico.
5. Processo secondo la rivendicazione 3 in cui nella reazione alla fase d) l'aldeide è la formaldeide.
6. Processo secondo la rivendicazione 3 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo nei composti di formula generale (III), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare i composti di formula generale (IV):



dove R, R'', R''', X, Y e Z hanno lo stesso significato di cui sopra, in cui la reazione di fluorurazione selettiva è condotta con reattivi di fluorurazione nucleofili.

7. Processo secondo la rivendicazione 6 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosolfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.
8. Processo di sintesi dell' S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5)

121

secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è il 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (4) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (5).

9. Processo secondo la rivendicazione 8 in cui il reattivo di partenza il 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (4) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -idrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (1) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (2), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (2) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3), seguita dalla fase c) di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (3) con dietileammina a dare il 6α -fluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- 16α -metil- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (4).



10. Processo secondo la rivendicazione 8 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo dell' S-idrossimetil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (5), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6), in cui la reazione di fluorurazione selettiva è condotta con reattivi di florurazione nucleofili.
11. Processo secondo la rivendicazione 10 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosulfur trifluoruro, dietilammino sulfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.
12. Processo di sintesi dell' S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è il 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (10) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil 9 β ,11 β -epossi-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (11).
13. Processo secondo la rivendicazione 12 in cui il reattivo di partenza 9 β ,11 β -epossi-17 α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -tiocarbossilato di dietilammonio (10) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido 9 β ,11 β -epossi-17 α -idrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene-17 β -carbossilico (7) con

cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (8), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (8) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9), seguita dalla fase c) di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene (9) con dietileammina a dare il $9\beta,11\beta$ -epossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (10).

14. Processo secondo la rivendicazione 12 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo dell' S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (11), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil $9\beta,11\beta$ -epossi-3-osso- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (12), in cui la reazione di fluorurazione selettiva è condotta con reattivi di florurazione nucleofili.

15. Processo secondo la rivendicazione 14 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosolfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.

16. Processo di sintesi dell' S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -



carbotioato (17) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è il $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (17).

17. Processo secondo la rivendicazione 16 in cui il reattivo di partenza $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (16) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi:
- a) la reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene (15), seguita dalla fase c) di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene (15) con dietileammina a dare il $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -tiocarbossilato di dietilammonio (16).



18. Processo di sintesi del S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (17) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (16a) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (17).

19. Processo secondo la rivendicazione 18 in cui il reattivo di partenza l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (16a) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a) la reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) con cloruro di propionile in presenza di trietilammina a dare l'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil- 11β -idrossi- 17α -propionilossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (14) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (15), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossandrosta-1,4-diene (15) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico a dare l'acido 17β



A handwritten signature of Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene (16a).

20. Processo secondo le rivendicazioni 16 e 18 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo dell' S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (17), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 16α -metil-3-osso- 11β -idrossi- 17α -propionilossiandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato (18), in cui la reazione di fluorurazione selettiva è condotta con reattivi di fluorurazione nucleofili.

21. Processo secondo la rivendicazione 20 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosolfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.

22. Processo di sintesi del S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene- 17β -carbotioato (21) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene- 17β -carbotioato (21).

23. Processo di sintesi secondo la rivendicazione 22 in cui il reattivo di partenza l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene (20) è ottenuto mediante un



processo comprendente le seguenti fasi: b) la reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico (13) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (19) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-ossoandrosta-1,4-diene (20).

24. Processo secondo la rivendicazione 22 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo del S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene- 17β -carbotioato (21), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,17\alpha$ -diidrossi- 16α -metil-3-osso-androsta-1,4-diene- 17β -carbotioato (22), in cui la reazione di fluorurazione è condotta con reattivi di fluorurazione nucleofili.

25. Processo secondo la rivendicazione 24 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosulfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.

26. Processo di sintesi del S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide



(27) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (27).

27. Processo secondo la rivendicazione 26 in cui il reattivo di partenza l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a') idrolisi alcalina in presenza di aria del $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha,21$ -tetraidrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (23) a dare l'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (24), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (24) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (25) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17β carbotioico $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (26). (18)

28. Processo secondo la rivendicazione 26 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo del S-idrossimetil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (27), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $11\beta,16\alpha,17\alpha$ -triidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (28), in cui la reazione di fluorurazione è condotta con reattivi di fluorurazione nucleofili.

29. Processo secondo la rivendicazione 28 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil) amminosolfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.

30. Processo di sintesi del S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (33) secondo la rivendicazione 3 in cui il composto di formula generale (II) è l'acido 17β carbotioico $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32) che è fatto reagire alla fase d) con formaldeide a dare S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (33).

31. Processo secondo la rivendicazione 30 in cui il reattivo di partenza l'acido 17β carbotioico $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32) è ottenuto mediante un processo comprendente le seguenti fasi: a') idrolisi alcalina in



BB

presenza di aria del $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha,21$ -tridrossi-1,4-pregnadiene-3,20-dione-16,17-acetonide-21acetato (29) a dare l'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (30), seguita dalla fase b) di reazione dell'acido $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbossilico 16,17-acetonide (30) con dimetiltiocarbamoil cloruro in presenza di sodio ioduro e trietilamina a dare il 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31), seguita dalla fase c') di reazione del 17β -N,N-dimetiltiocarbamoilossicarbonil- $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (31) con sodio idrogeno sulfuro seguito da trattamento con acido fosforico per dare l'acido 17β carbotioico $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene 16,17-acetonide (32).

32. Processo secondo la rivendicazione 30 comprendente inoltre una reazione di fluorurazione selettiva del gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto all'atomo di zolfo del S-idrossimetil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (33), reazione alla fase e) successiva alla fase d), a dare S-fluorometil $9\beta,11\beta$ -epossi- $16\alpha,17\alpha$ -diidrossi-3-ossoandrosta-1,4-diene- 17β -carbotioato 16,17-acetonide (34), in cui la reazione di fluorurazione è condotta con reattivi di fluorurazione nucleofili.

33. Processo secondo la rivendicazione 32 in cui i reattivi di fluorurazione nucleofili sono scelti dal gruppo consistente di: bis(2-metossietil)



amminosolfur trifluoruro, dietilammino solfurtrifluoruro, e esafluoropropildietilammina.

34. Processo secondo la rivendicazione 10 comprendente inoltre la fase

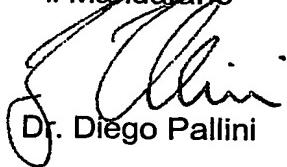
f) di conversione del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6) in S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18) (fluticasone propionato) per reazione del S-fluorometil 6 α -fluoro-9 β ,11 β -epossi-16 α -metil-3-osso-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (6) con acido fluoridrico al 70%, a temperatura da -30°C a temperatura ambiente, preferibilmente da -20°C a 0°C, a dare S-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-16 α -metil-3-osso-11 β -idrossi-17 α -propionilossiandrosta-1,4-diene-17 β -carbotioato (18).

(FER/pd)

Milano, lì 9 Dicembre 2002

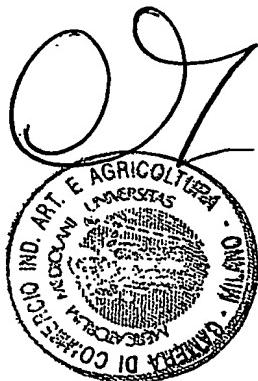
p. FARMABIOS S.p.A.

il Mandatario



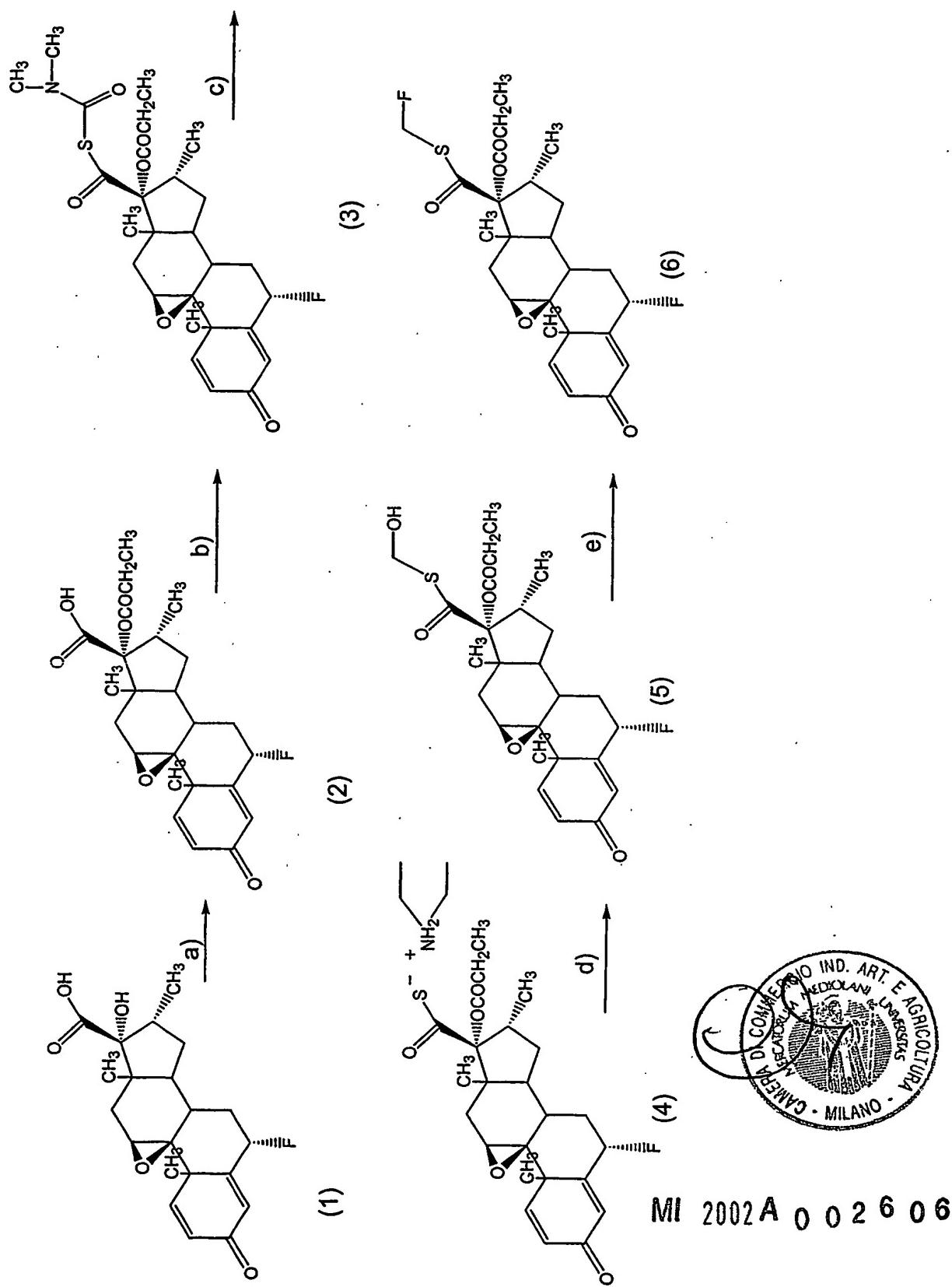
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



S. Cimini

Figura 1



E. Cimini

Figura 2

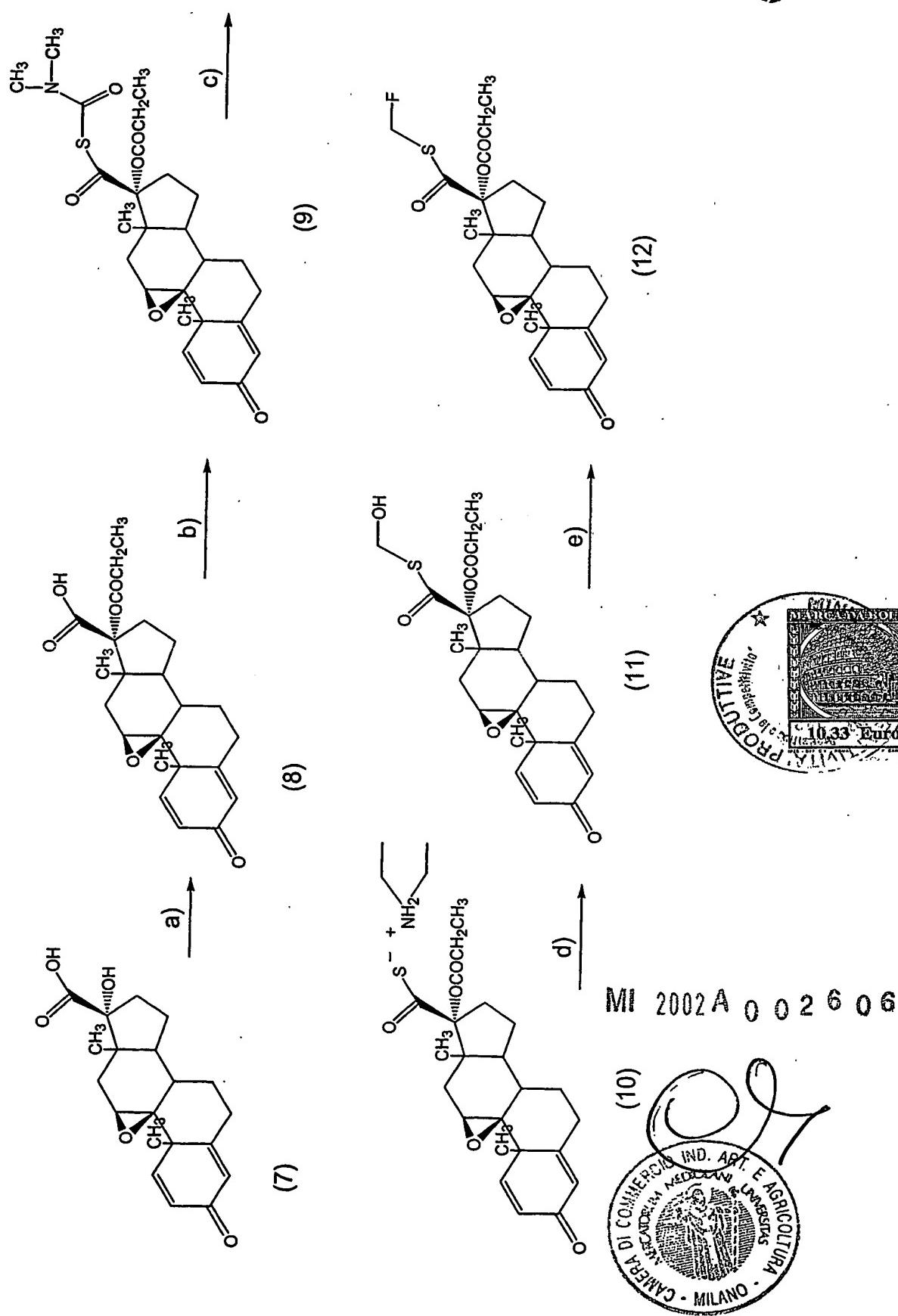
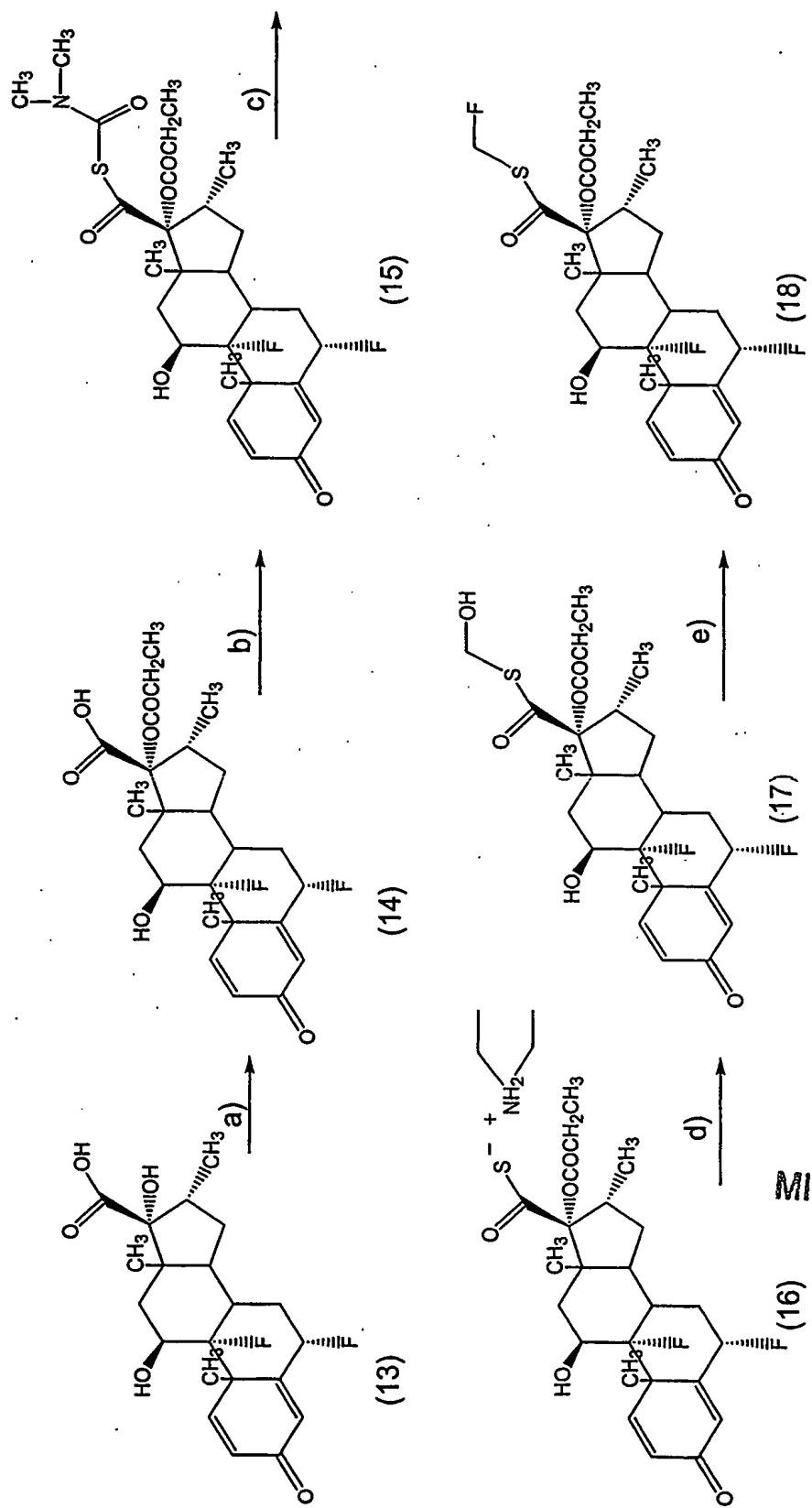


Figura 3



MI 2002A 002606

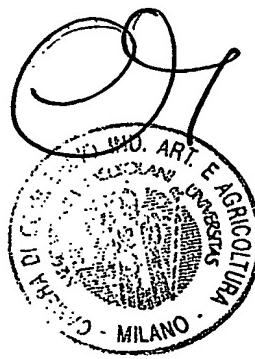
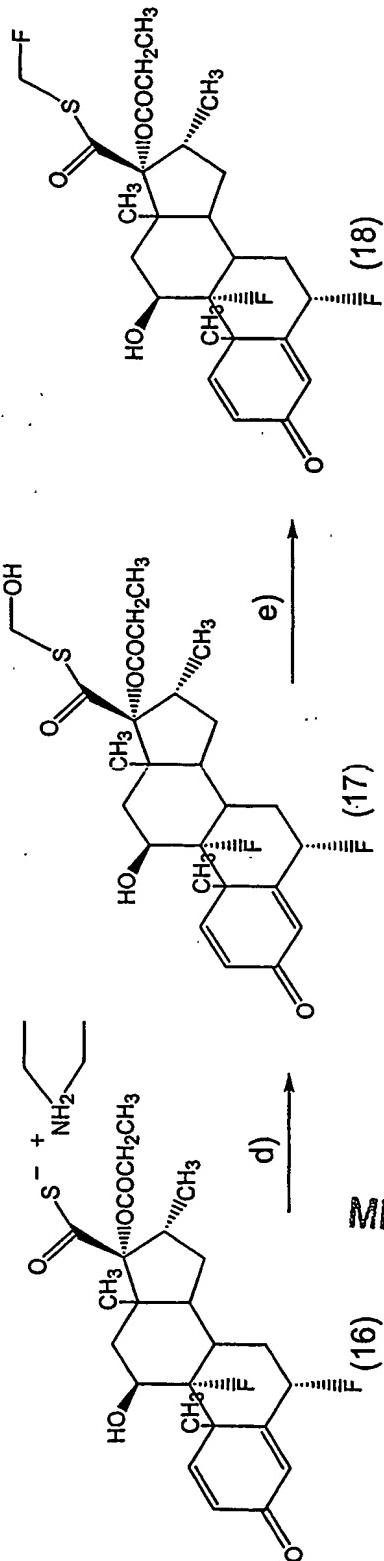
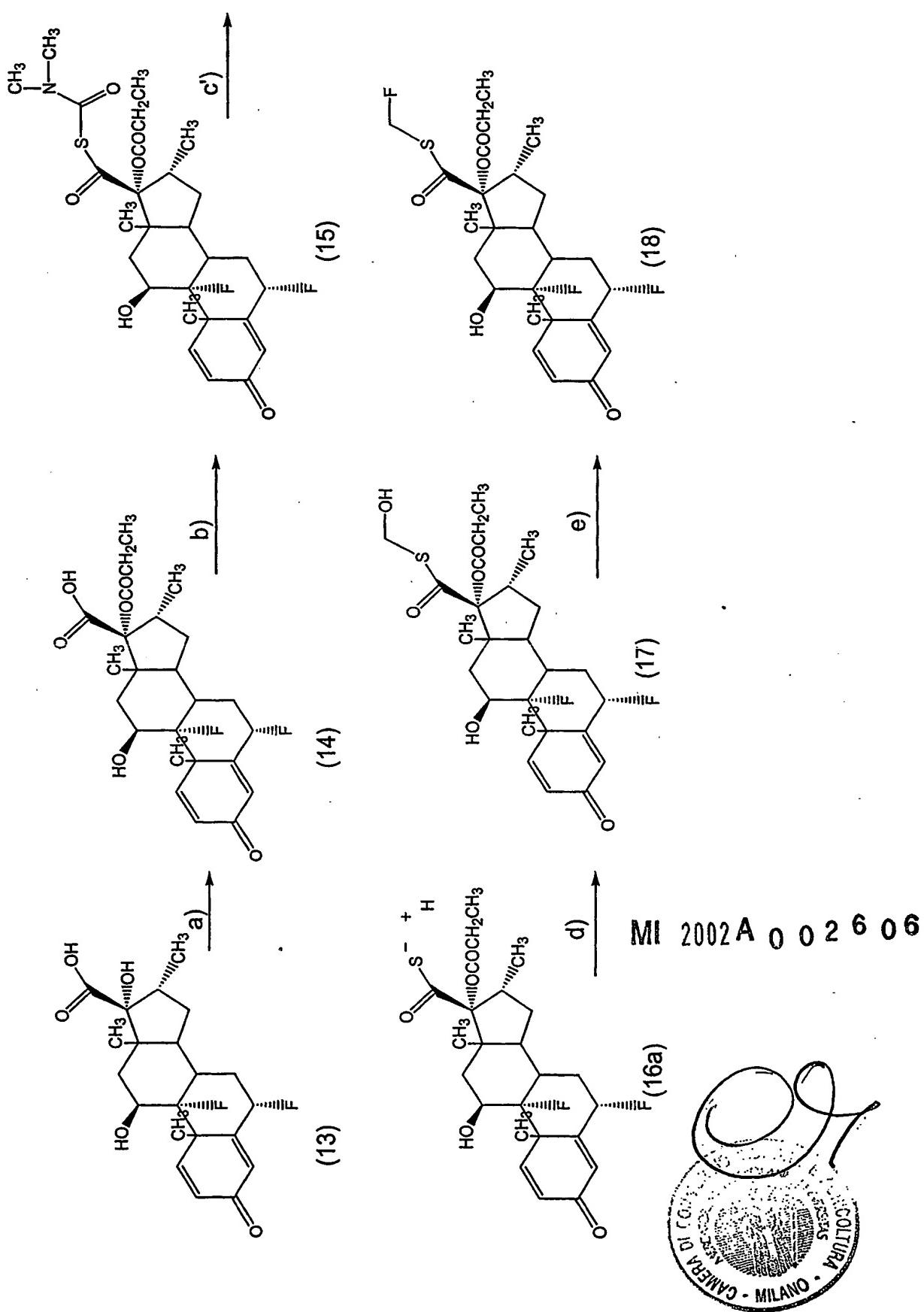
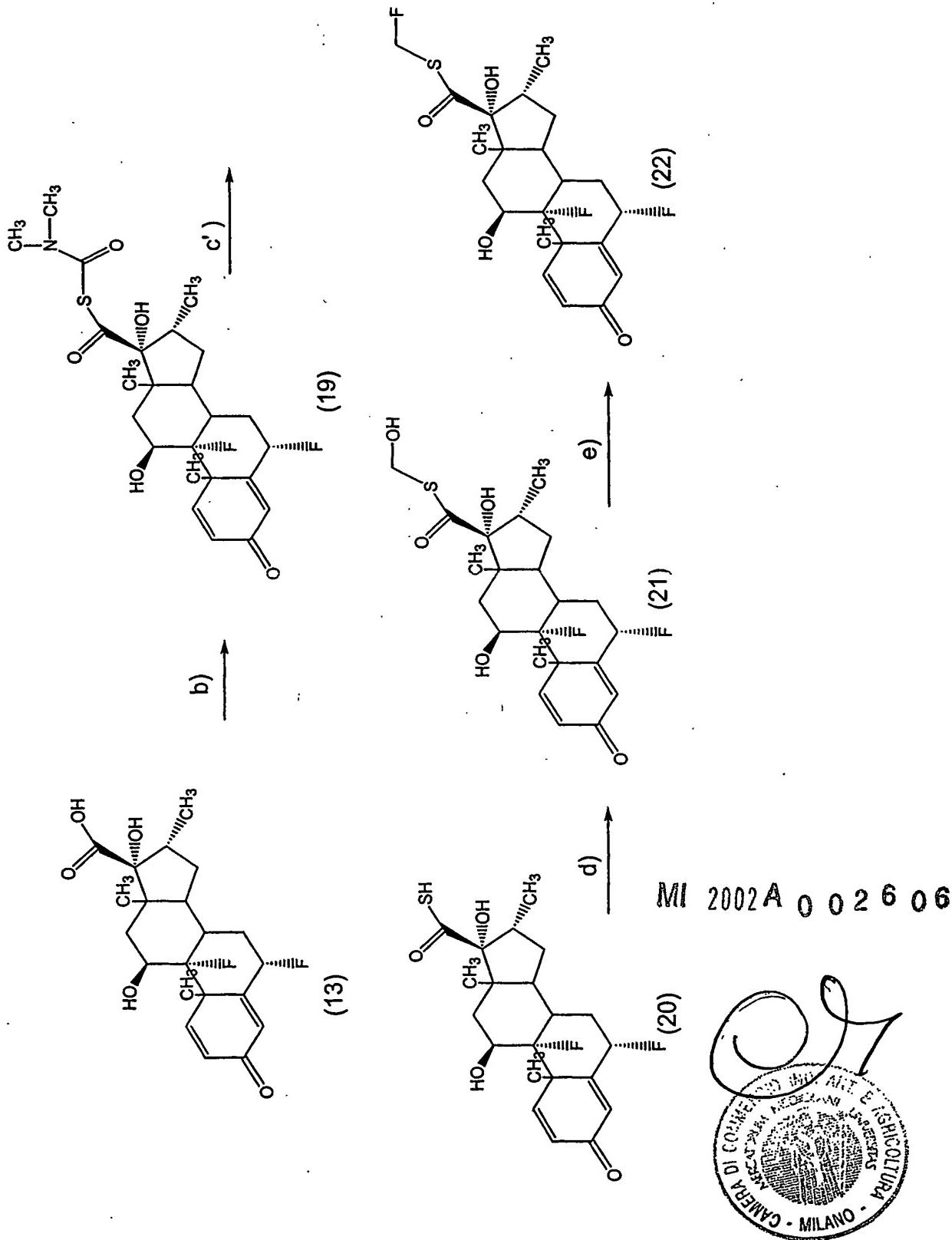


Figura 4



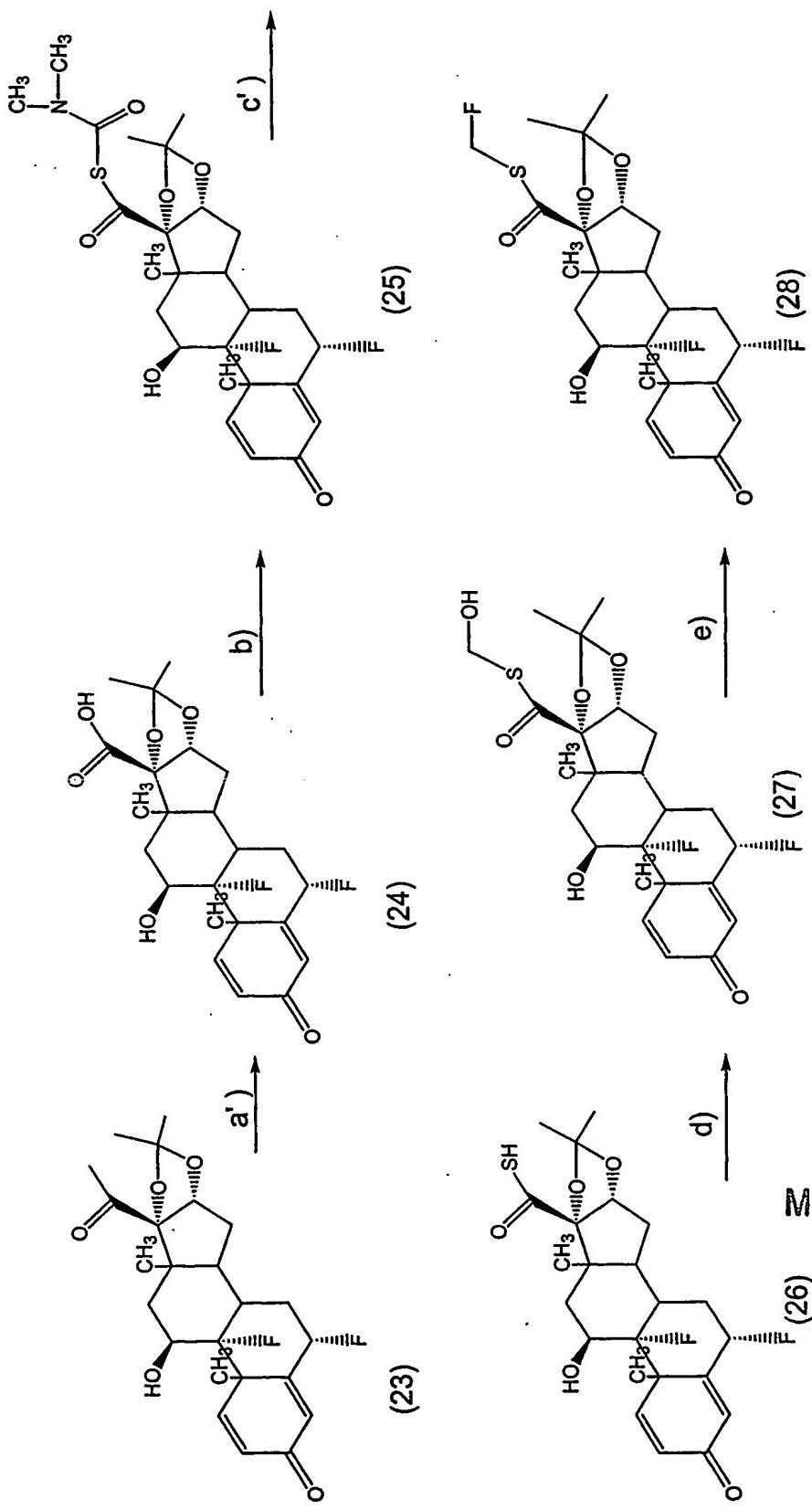
Sellini

Figura 5

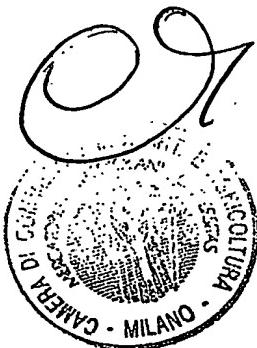


S. Alm

Figura 6

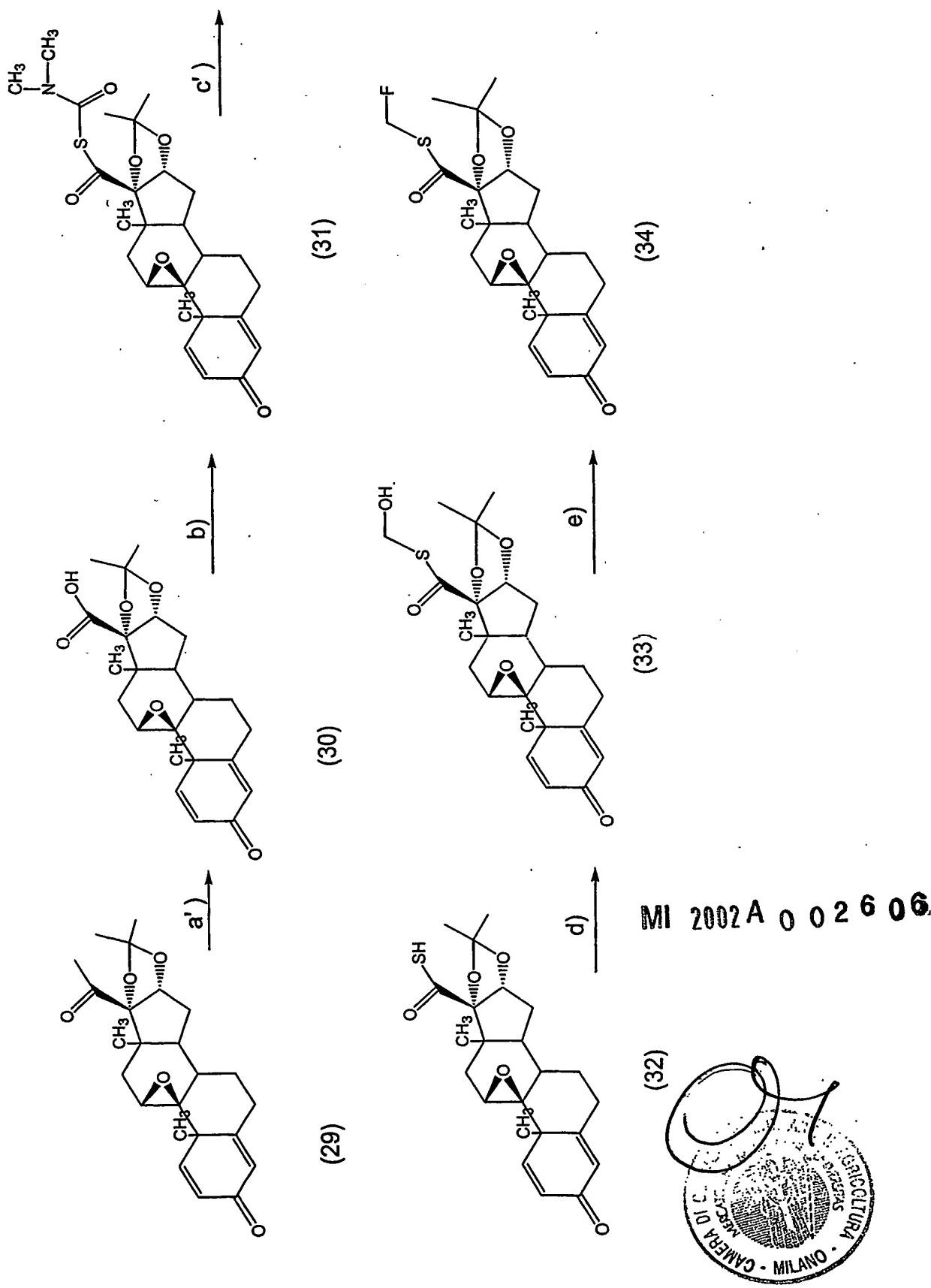


MI 2002 A 0 0 2 6 0 6

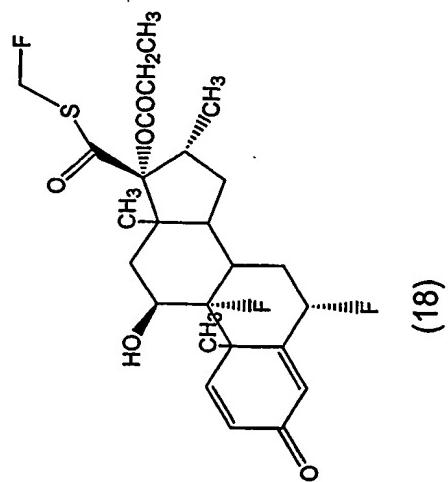


S. Alm

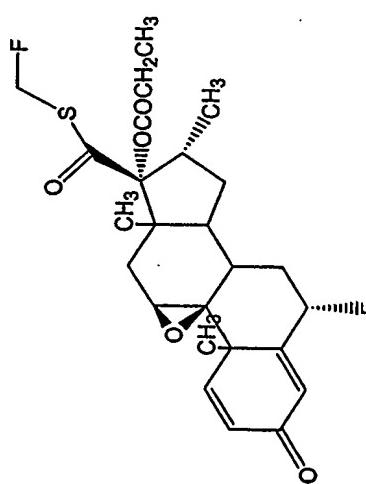
Figura 7



Alin



(18)



(6)

MI 2002A 002606

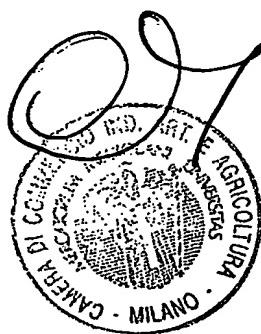


Figura 8